

**HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT PENGGUNAAN CEFADROXIL
DENGAN KEJADIAN *STEVEN-JOHNSON SYNDROME*
DI RSU Dr.SOEDARSO PONTIANAK
PERIODE 2007 - 2010**

Naskah Publikasi

**Program Studi Pendidikan Dokter
Jurusan Kedokteran Umum**



**Diajukan Oleh :
Mega Heksana Devi
NIM : I11106028**

**Kepada
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2011**

HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT PENGGUNAAN
CEFADROXIL DENGAN KEJADIAN
STEVEN-JOHNSON SYNDROME
DI RSU Dr. SOEDARSO PONTIANAK
PERIODE 2007 - 2010

Tanggung Jawab Yuridis Material pada

Mega Heksana Devi

NIM 111106028

Disetujui Oleh

Pembimbing I



dr. Retno Mustikaningsih, M.Kes, Sp.KK

NIP. 196708022000032006

Pembimbing II



dr. Andriani

NIP. 198204172008122003

Disahkan Oleh :

Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Universitas Tanjungpura



dr. Sugito Wonodirekso, MS

NIP. 194810121975011001

**HUBUNGAN ANTARA RIWAYAT PENGGUNAAN CEFADROXIL
DENGAN KEJADIAN STEVEN-JOHNSON SYNDROME
DI RSU Dr.SOEDARSO PONTIANAK
PERIODE 2007 – 2010**

**THE ASSOCIATION BETWEEN HISTORY OF CONSUMING CEFADROXIL WITH THE
OCCURENCE OF STEVEN-JOHNSON SYNDROME
AT RSU Dr. SOEDARSO PONTIANAK
IN PERIOD 2007- 2010**

Mega Heksana Devi¹; Retno Mustikaningsih, dr., M.Kes, Sp.KK²; Andriani, dr.³

ABSTRACT

Background: Steven-Johnson syndrome is a hypersensitivity disease was mediated by immune complexes caused by some drugs or infections. The incidence of Stevens-Johnson syndrome induced by drug allergy is increasing in Indonesia. Cefadroxil is a high risk Stevens-Johnson syndrome cause.

Objective: To determine association between history of cefadroxil with the occurrence of Steven-Johnson syndrome at RSU dr.Soedarso Pontianak in period 2007- 2010.

Method: This is an analytic observational with retrospective study. Ninety five samples were participated. Data was processed by chi square test.

Result: Based on the history of the use of cefadroxil, 14 people were diagnosed with Stevens-Johnson Syndrome and 18 people were diagnosed with other forms of Drug Eruption, while based on a history of drug use other types, 26 people were diagnosed with Stevens-Johnson Syndrome and 37 people were diagnosed Drug Eruption. The results show the value of $p = 0.817$, $PR = 1,060$, 95% confidence interval = 0.649 to 1.732.

Conclusion: There is no significant association between history of consuming cefadroxil and Steven-Johnson syndrome occurrence.

Keywords: *Steven-Johnson syndrome – cefadroxil – RSU dr.Soedarso – 2007-2010*

¹. Medical School, Faculty of Medicine and Health Sciences, Tanjungpura University, A.Yani Street, Pontianak, West Kalimantan, e-mail : syahbanuputra@ymail.com

². Department of Dermatovenereology, RSU dr. Soedarso, Pontianak, West Kalimantan.

³. Department of Biochemistry, Medical School, Faculty of Medicine and Health Sciences, Tanjungpura University, A.Yani Street, Pontianak, West Kalimantan.

Pendahuluan

Kulit merupakan salah satu organ tubuh yang sangat mudah memberikan suatu manifestasi klinis apabila timbul gangguan pada tubuh. Salah satu gangguan tersebut dapat disebabkan oleh reaksi alergi terhadap suatu obat. Erupsi obat atau *drug eruption* ialah reaksi alergi pada kulit atau daerah mukokutan yang terjadi sebagai akibat pemberian obat dengan cara sistemik.^{1,2} Bentuk *drug eruption* dapat berupa urtikaria, angioedema, purpura, eritoderma, makulopapular, pustulosis eksantematosa generalisata akut (PEGA), *fixed drug eruption* (FDE), *Toxic Epidermal Necrolysis* (TEN) dan *Steven-Johnson Syndrome* (SJS).^{2,3}

Steven-Johnson Syndrome (SJS) ialah reaksi mukokutan akut dengan nekrosis dan pengelupasan epidermis luas, yang ditandai oleh trias kelainan pada kulit, mukosa orifisium, serta mata dan dapat menyebabkan kematian.^{1,4} *Steven-Johnson Syndrome* (SJS) merupakan salah satu bentuk *drug eruption* yang serius.^{2,3}

Angka kejadian keseluruhan SJS diperkirakan 1-6 kasus/juta/tahun dan dapat mengenai semua ras.^{4,5} Data di Amerika Serikat menunjukkan lebih dari 100.000 jiwa meninggal setiap tahunnya yang disebabkan *drug eruption* yang serius ini.⁶ Rasio laki-laki/perempuan ialah 2:1.^{5,7} Sumber yang berbeda menemukan perempuan lebih banyak daripada laki-laki (3:5).^{4,7} Usia terbanyak 25 tahun dan 30-40 tahun.^{5,7}

Steven-Johnson Syndrome dapat timbul karena beberapa akibat yaitu obat, infeksi, keganasan dan idiopatik. Obat menjadi penyebab utama SJS (50%). Beberapa jenis obat yang diketahui dapat menyebabkan SJS ialah golongan antibiotik, antikonvulsan dan *non-steroid anti inflammatory disease*.^{1,8}

Indonesia merupakan negara tropis dan negara yang sedang berkembang, sehingga penyakit infeksi merupakan penyakit yang dominan, yang dapat mengenai kulit, sistem pernapasan, sistem pencernaan, sistem saraf serta hematologi. Salah satu cara untuk menurunkan angka kejadian penyakit infeksi ini ialah salah satunya dengan penggunaan antibiotik untuk membunuh dan menghambat pertumbuhan bakteri. Banyak jenis antibiotik digunakan di Indonesia, baik melalui resep dokter maupun tenaga kesehatan lain, bahkan pasien juga dapat membeli dengan bebas di apotik tertentu. Pengawasan dan pemakaian antibiotik di Indonesia memang belum diatur dengan baik, ditambah lagi dengan adanya penggunaan yang tidak rasional, dengan begitu resiko resistensi dan timbulnya efek samping sangat besar, sehingga saat ini banyak diproduksi antibiotik jenis baru misalnya jenis-jenis β -laktam.^{9,10}

Penisilin dan sefalosporin merupakan jenis dari β -laktam. Kedua struktur jenis obat tersebut hampir sama, namun penisilin sering menimbulkan reaksi hipersensitivitas, dan

dari beberapa penelitian sudah ada bakteri yang resisten terhadap penisilin seperti *Sterptokokus alfa-hemolitikus* dan *Pseudomonas aeruginosa*.^{11,12} Jenis sefalosporin memang memiliki cincin β -laktam yang mirip dengan penisilin, tetapi jenis ini lebih resisten terhadap β -laktamase dan lebih cenderung aktif terhadap bakteri Gram (+) dan Gram (-). Meskipun sefalosporin lebih baik dari pada penisilin, akan tetapi ternyata dari beberapa penelitian obat ini juga dapat menimbulkan *drug eruption* terutama dari generasi pertama, salah satunya cefadroxil. Beberapa sumber juga telah menyatakan bahwa sefalosporin ialah salah satu jenis obat yang beresiko tinggi menimbulkan *Steven-Johnson Syndrome*.^{13,14}

Steven-Johnson Syndrome merupakan bentuk reaksi yang membahayakan dan sering menyebabkan kematian (1-3%).^{4,16} Dengan demikian, pemakaian obat antibiotik yang sering dipakai dalam praktik sehari-hari seperti jenis cefadroxil perlu diperhatikan oleh berbagai kalangan kesehatan. Maka dari itu peneliti merasa penting untuk mencari tahu hubungan antara riwayat penggunaan cefadroxil dengan kejadian *Steven-Johnson Syndrome* di RSUD dr. Soedarso Pontianak.

Metode Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode retrospektif untuk mencari hubungan antara riwayat penggunaan cefadroxil dengan kejadian SJS dengan satu kali pengukuran. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret sampai dengan Juli 2011 di RSUD dr. Soedarso Pontianak di bagian rekam medik rawat jalan dan rawat inap.

Sampel penelitian ini adalah semua pasien *drug eruption* yang datang ke poli dan dirawat inap di RSUD dr. Soedarso Pontianak selama periode 2007-2010 dengan memperhatikan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Hasil dan Pembahasan

1. Hasil

A. Karakteristik Sampel

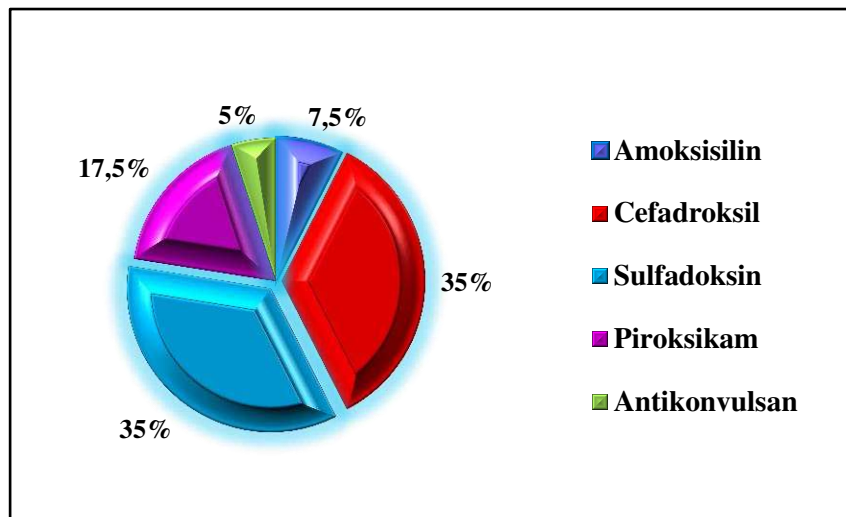
Subjek pada penelitian ini sebesar 95 sampel yang terdiri dari 7 urtikaria, 11 makulopapular, 40 SJS, 1 TEN, dan 36 bentuk lainnya yang diperoleh dari ruang rawat inap dan poliklinik kulit dan kelamin RSUD dr. Soedarso Pontianak yang memenuhi kriteria, informasi lainnya dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 4.5 Karakteristik Sampel

| Sampel (95) | Jumlah | % |
|------------------------------|--------|--------|
| Jenis <i>drug eruption</i> : | | |
| • Urtikaria | 7 | 7,4 % |
| • Makulopapular | 11 | 11,6 % |
| • SJS | 40 | 42,1 % |
| • TEN | 1 | 1,1 % |
| • Bentuk lain | 36 | 37,9 % |
| Jenis Kelamin : | | |
| • Laki-laki | 43 | 45,3 % |
| • Perempuan | 52 | 54,7 % |
| Umur : | | |
| • 0-10 th | 7 | 7,4 % |
| • 11-20 th | 12 | 12,6 % |
| • 21-30 th | 15 | 15,8 % |
| • 31-40 th | 17 | 17,9 % |
| • 41-50 th | 15 | 15,8 % |
| • 51-60 th | 11 | 11,6 % |
| • 61-70 th | 12 | 12,6 % |
| • > 71 th | 6 | 6,3 % |
| Riwayat Penggunaan obat : | | |
| • Amoksisilin | 13 | 13,7 % |
| • Cefadroxil | 32 | 33,7 % |
| • Sulfadoksin | 29 | 30,5 % |
| • Piroksikam | 16 | 16,8 % |
| • Antikonvulsan | 5 | 5,3 % |

B. Hasil Perhitungan Statistik

Berdasarkan sampel yang diperoleh selama periode 2007-2010 didapatkan 7 bentuk urtikaria (7,4%), 11 bentuk makulopapular (11,6%), 40 SJS (42,1%), 1 TEN (1,1%) dan 36 bentuk lain dari *drug eruption* (37,9%). Secara rinci berdasarkan hasil penelusuran riwayat penggunaan obat pasien, dari 40 pasien SJS didapatkan sebanyak 14 orang (35%) dengan riwayat penggunaan cefadroxil dan 26 (65%) orang dengan jenis obat lain; sedangkan dari 55 pasien *drug eruption* bentuk lainnya didapatkan sebanyak 18 orang (32,7%) dengan riwayat penggunaan cefadroxil dan 37 orang (67,3%) dengan jenis obat lain.



Gambar 1 Diagram riwayat penggunaan jenis obat pasien SJS

Hasil penelitian ini disajikan dalam tabel kontingensi 2x2 untuk dianalisis dan dibahas lebih lanjut sebagai berikut:

Tabel 1. Tabel kontingensi 2x2 untuk hasil penelitian

| Riwayat Penggunaan Cefadroksil | SJS | | Total | Rasio Prevalensi | Nilai p |
|--------------------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------------|-------------|
| | Ya | Tidak | | | |
| Ya | 14 | 18 | 32 | 1,060 (IK 95% 0,649-1,732) | $p = 0,817$ |
| Tidak | 26 | 37 | 63 | | |
| Total | 40 | 55 | 95 | | |

Sumber : Data Rekam Medik RSUD dr. Soedarso Pontianak, 2010

Berdasarkan data tersebut, diperoleh perhitungan angka prevalensi (*Prevalence Rate*) SJS sebesar 42,11% (40:95), angka prevalensi SJS dengan riwayat penggunaan cefadroksil sebesar 43,75% (14:32) dan angka prevalensi SJS dengan riwayat penggunaan obat lain sebesar 41,27% (26:37) dan rasio prevalensinya adalah 1,060 dengan IK 95%. Data ini menunjukkan bahwa riwayat penggunaan cefadroksil (variabel bebas) merupakan bukan faktor resiko terjadinya SJS (variabel efek) dengan rasio prevalensi 1,060. Nilai $p = 0,817$ menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat penggunaan cefadroksil dengan kejadian *Steven-Johnson Syndrome*.

2. Pembahasan

A. Karakteristik Sampel

Steven-Johnson Syndrome (SJS) merupakan sekumpulan dari gejala yang mengenai kulit, mukosa orifisium dan mata.¹ Kelainan kulit pada SJS yang timbul dapat berupa eritema, papul, urtika, vesikel, atau bula secara simetris dan hampir

seluruh tubuh.^{1,7,17} *Steven-Johnson Syndrome* merupakan salah satu bentuk dari *drug eruption*, yang disebabkan berbagai hal antara lain alergi obat, infeksi, keganasan dan idiopatik, namun sebagian besar kasus SJS dikarenakan oleh alergi obat (50%). Penyebab SJS dapat dari golongan antibiotik, antikoagulan, dan NSAID.^{1,4}

Distribusi penyakit SJS di RSUD dr. Soedarso Pontianak periode 2007-2010, seperti yang disajikan pada diagram lingkaran (gambar 10) menunjukkan bahwa penderita SJS sebanyak 40 kasus (42,11%), 7 *drug eruption* bentuk urtikaria (7,4%), 11 *drug eruption* bentuk makulopapular (11,6%), 1 TEN (1,1%) dan bentuk lainnya sebanyak 36 kasus (37,9%). Angka untuk kasus SJS ini memang cukup kecil dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan di *Aga Khan University Hospital*, yaitu sebanyak 101 kasus⁴¹, berbeda jauh dengan yang ditemukan di RSUD dr. Soedarso Pontianak, namun penelitian ini dilakukan selama 10 tahun (1990-2000). Penelitian di RSUP MH Palembang selama tiga tahun (2006-2008) menemukan kasus SJS sebanyak 43 kasus²⁴, jumlah ini tidak jauh berbeda dibandingkan dengan yang ditemukan di RSUD dr. Soedarso Pontianak. Hasil yang berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh Lee HY yang menemukan 14 kasus selama periode 1 tahun (2005-2006)⁴², dan hasil yang juga lebih kecil ditemukan oleh Hasan, R yaitu 19 kasus (2004-2007).⁴³ Kemungkinan bahwa kasus SJS di RSUD dr. Soedarso Pontianak lebih besar dari jumlah yang ditemukan pada penelitian ini bisa saja terjadi, mengingat adanya keterbatasan pada penelusuran rekam medik.

Hasil penelitian berdasarkan jenis kelamin, menunjukkan bahwa 45,3% pasien berjenis kelamin laki-laki dan 54,7% pasien berjenis kelamin perempuan dengan perbandingan 1:1,2. Data ini menunjukkan jenis kelamin perempuan lebih besar dibanding laki-laki. Penelitian ini sesuai dengan salah satu sumber yang mengemukakan bahwa perempuan lebih beresiko mengalami *drug eruption* dibandingkan dengan laki-laki. Hasil yang sama dari penelitian yang dilakukan Jelvegahri, M, diperoleh jumlah laki-laki 148 dan perempuan 152 (1,02:1)⁴⁴. Pudukadan, D juga menemukan perbandingan perempuan lebih besar daripada laki-laki (1:0,87).⁴⁵ Meskipun ada sumber yang mengemukakan bahwa jenis kelamin perempuan lebih beresiko mengalami *drug eruption* dibandingkan laki-laki, namun belum ada satu ahli pun yang dapat menjelaskan mekanismenya^{2,46}.

Kelompok usia pasien *drug eruption* yang bervariasi ditemukan di RSUD dr. Soedarso Pontianak, dapat terjadi pada usia 0-10th (7,4%), 11-20th (12,6%), 21-30 (15,8%), 31-40th (17,9%), 41-50th (15,8%), 51-60th (11,6%), 61-70th (12,6%), >70th (6,3%). Hasil yang bervariasi juga ditemukan Jelvegahri, M, usia 0-9th (10%), 10-19th

(10%), 20-29th (14,3%), 30-39th (26%), 40-49th (17,7%), 50-59th (8,7%), 60-69th (6,3%), dan 70-79th (10%). Salah satu sumber ada yang mengemukakan bahwa *drug eruption* dapat saja terjadi pada semua golongan usia terutama pada anak-anak dan orang dewasa. Pada penelitian ini dan lainnya juga menunjukkan bahwa *drug eruption* terjadi pada berbagai golongan usia, namun pada usia dewasa masih terlihat lebih banyak (31-40th), hal ini dikarenakan orang dewasa sering berkontak dengan antigenik.^{2,46,47}

Jenis-jenis obat yang ditemukan dari riwayat pasien *drug eruption* di RSUD dr. Soedarso Pontianak, antara lain amoksisilin (13,7%), cefadroxil (33,7%), sulfadoksin (30,5%), piroksikam (16,8%) dan antikonvulsan (5,3%). Penelitian yang dilakukan Jelvegahri, M diperoleh jenis obat kotrimoksazol (22,2%), dapson (17,8%), fenitoin (7,8%), karbamazepin (6,7%), aspirin (4,4%), parasetamol (4,4%), sodium diklofenak (3,3%), griseofulvin (3,3%), allopurinol (2,2%), metronidazol (2,2%), dan jenis lain (25,3%).⁴³ Penelitian di RSUD dr. Soedarso diperoleh golongan antibiotik merupakan yang terbanyak daripada jenis lainnya, begitu juga dengan penelitian lainnya yaitu sebesar 53 dari 90 kasus. Antibiotik menjadi golongan yang terbanyak menjadi penyebab *drug eruption*, hal ini dikarenakan penyakit infeksi masih cukup banyak di negara tropis dan negara yang sedang berkembang termasuk Indonesia.^{9,10}

B. Hubungan antara Riwayat Penggunaan Cefadroxil dengan Kejadian Steven-Johnson Syndrome

Cefadroxil adalah satu jenis sefalosporin yang sering dipakai sehari-hari di Indonesia. Cefadroxil digunakan untuk mengatasi infeksi saluran urogenital, saluran pernafasan, kulit dan jaringan lunak.³¹ Efek samping obat ini adalah salah satunya reaksi alergi yang telah dijumpai pada kasus tertentu, selain itu gangguan gastrointestinal seperti diare, juga sakit kepala, lesu, pusing, eosinofilia, neutropenia, moniltasisvagina, pruritus, reaksi anafilaksis dan reaksi alergi lainnya.³³

Salah satu sumber mengemukakan bahwa jenis sefalosporin bisa menimbulkan reaksi alergi obat seperti jenis penisilin. Setelah dilakukan penelitian, terbukti bahwa seseorang yang berisiko mengalami reaksi alergi atau memiliki riwayat alergi terhadap penisilin, ternyata juga berisiko mengalami reaksi alergi terhadap jenis sefalosporin (1-3%). Sefalosporin yang berisiko tinggi mengakibatkan reaksi alergi ialah sefalosporin dari generasi pertama seperti cefadroxil yang merupakan jenis antibiotik spektrum luas. Dari penelitian yang telah disebutkan sebelumnya, menunjukkan

bahwa cefadroxil juga beresiko menimbulkan reaksi alergi, *drug eruption* termasuk *Steven-Johnson Syndrome*.^{13,14}

Jenis-jenis obat yang ditemukan dari riwayat pasien SJS di RSUD dr. Soedarso Pontianak, antara lain amoksisilin (7,5%), cefadroxil (35%), sulfadoksin (35%), piroksikam (17,5%) dan antikonvulsan (5%). Salah satu sumber menyatakan bahwa terdapat beberapa jenis obat yang beresiko tinggi menimbulkan SJS, yaitu allopurinol, trimetoprim, sulfametoksazol, sulfonamid, sefalosporin, karbamazepin, fentoin, fenobarbital, dan NSAID jenis oksikam.²⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Hasan R, ditemukan jenis sulfonamid (18%), NSAID (14%), antikonvulsan (8%), sefalosporin (8%), penisilin (6%), dan tetrasiklin (4%).⁴³ Jenis lain yang juga ditemukan ialah siprofloksasin, eritromisin, aspirin, sulfonilurea, diuretik tiazid, diuretik furosemid, aldakton, *calcium channel blocker*, beta bloker, ACE-inhibitors, dan statins.^{22,23,24,25} Pada penelitian ini diperoleh jenis obat terbanyak ialah cefadroxil (35%) dan sulfadoksin (35%), hal ini dapat dikarenakan penyakit infeksi di Indonesia masih banyak sehingga di Kalimantan Barat yang merupakan daerah endemis malaria sehingga obat ini masih banyak digunakan termasuk di RSUD dr. Soedarso Pontianak. Jadi hal ini masih dapat memperbesar resiko terjadinya SJS terutama pasien yang telah memiliki riwayat alergi penisilin sebelumnya.^{13,14}

Hasil perhitungan statistik dari penelitian ini, yang ditampilkan pada tabel menunjukkan bahwa tidak ditemukan adanya hubungan bermakna antara riwayat penggunaan cefadroxil dengan terjadinya *Steven-Johnson Syndrome* ($p = 0,817$), dan berdasarkan perhitungan yang telah dilakukan, didapatkan rasio prevalensi 1,060. Pernyataan ini dipertegas melalui perhitungan interval kepercayaan dari rasio prevalensi tersebut menggunakan SPSS 17.0 dan mendapatkan nilai interval kepercayaan 95% dengan batas bawah dan atas masing-masing 0,649 dan 1,732, menunjukkan asosiasi yang negatif terhadap faktor resiko.

Tidak dapat dibuktikan mengenai adanya hubungan riwayat penggunaan cefadroxil dengan kejadian SJS pada penelitian ini, bukan berarti cefadroxil tidak beresiko menyebabkan SJS. Berdasarkan hasil penelitian ini jenis obat terbanyak yang menimbulkan SJS ialah cefadroxil dan sulfadoksin, dan dari penelusuran kepustakaan ditemukan bahwa cefadroxil yang merupakan jenis dari sefalosporin merupakan salah satu jenis obat yang beresiko tinggi menyebabkan SJS, dan orang yang alergi terhadap penisilin juga beresiko mengalami alergi terhadap jenis dari sefalosporin seperti cefadroxil.^{13,14,15} Pada penelitian ini kemungkinan bahwa riwayat penggunaan cefadroxil bisa saja berhubungan kejadian SJS di RSUD dr. Soedarso

Pontianak, jika mengingat adanya keterbatasan pada penelusuran rekam medik yang menyebabkan sampel yang diperoleh sedikit.

Kesimpulan

1. Sebanyak 95 sampel *drug eruption*, ditemukan 40 kasus SJS (42,1%).
2. Perbandingan jenis kelamin perempuan lebih besar dibandingkan laki-laki (1,2:1) dan usia yang bervariasi dengan usia terbanyak di usia dewasa 31-40 tahun (17,9%).
3. Jenis-jenis obat yang ditemukan dari riwayat pasien *drug eruption* adalah cefadroxil (33,7%), sulfadoksin (30,5%) amoksisilin (13,7%), piroksikam (16,8%) dan antikonvulsan (5,3%).
4. Jenis-jenis obat dari riwayat pasien SJS adalah dengan cefadroxil 35%, sulfadoksin 35%, amoksisilin 7,5%, piroksikam 17,5%, dan antikonvulsan 5%.
5. Secara statistik, riwayat penggunaan cefadroxil tidak mempunyai hubungan bermakna dengan kejadian *Steven-Johnson Syndrome*, yaitu dilihat dari nilai $p = 0,817$ dan nilai $RP = 1,060$ dengan interval kepercayaan 95% = 0,649-1,732.

Saran

1. Jika memungkinkan, dilakukan penelitian untuk meninjau kembali mengenai hubungan riwayat penggunaan cefadroxil dengan kejadian *Steven-Johnson Syndrome* dengan periode waktu yang lebih lama.
2. Informasi yang berkaitan dengan jenis-jenis obat yang beresiko menimbulkan *Steven-Johnson Syndrome* sangat perlu diedukasikan oleh dokter kepada pasien.
3. Bagi dokter, agar memberikan antibiotik secara rasional dengan indikasi yang jelas.
4. Bagi apotik, untuk memperketat penjualan obat jenis antibiotik dan jenis lainnya secara bebas tanpa resep dokter.
5. Dilakukan perbaikan dalam sistem penyimpanan maupun penyusunan rekam medik di RSUD dr. Soedarso Pontianak.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Tanjungpura dr. Sugito Wonodirekso, M.S yang memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan pada fakultas yang dibawahinya. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Universitas Tanjungpura, Prof. DR. dr. Wahyuning Ramelan, Sp.And yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk

mengikuti pendidikan ilmu kedokteran di program studi ini. Peneliti juga mengucapkan terimakasih kepada Direktur RSUD dr. Soedarso Pontianak, dr. Gede Sanjaya, Sp.OT(K), dan bagian rekam medik yang telah memberikan izin membantu dalam pengumpulan data untuk penelitian ini. Peneliti juga ingin mengucapkan terima kasih kepada dr. Retno Mustikaningsih, M.Kes, Sp.KK, dr. Andriani, selaku pembimbing dan dr. Virhan Novianry, serta dr. Diana Natalia selaku penguji.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hamzah, M. Erupsi Obat Alergi. Ilmu Penyakit Kulit dan kelamin. Ed.5 Bagian Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Balai Penerbitan FKUI. Jakarta 2007 : 154-158 dan 162-168.
2. Revus, J., Allanore, A.V. Drugs Reaction. Dalam Bologna Dermatology. Elsevier limited, Philadelphia. United States of America. 2003. 1 (2) : 333-352.
3. Riedl, M.A., Casillas, A.M. Adverse Drug Reactions; Types and Treatment Options. Dalam American Family Physician. 2003.
4. Valeyrie, A.L., Roujeau, J.C. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). Dalam Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc. 2008. p. 349- 355.
5. Foster, CS., Letko, E. Stevens-Johnson Syndrome. eMedicine. 2007 : 1-11.
6. Andrew J.M, Sun. Cutaneous Drugs Eruption. In: Hong Kong Practitioner. Volume 15. Department of Dermatology University of Wales College of Medicine. Cardiff, U.K. 1993. Access on: November 28, 2010. Available at: <http://sunzi1.lib.hku.hk/hkjo/view/23/2301319.pdf>.
7. Parrillo, S.J., Parrillo, C.V. Stevens-Johnson Syndrome. eMedicine. 2008. p.1-11.
8. Mockenhaupt, M., Viboud, C., Dunant, A., et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Journal of Investigative Dermatology. 2008. 128 : 35-44.
9. Rosen, E.J., Quinn, F.B., (2000), Microbiology, infections, and antibiotic therapy, diunduh pada tanggal 25 Desember 2008.
10. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001: 1-55.
11. Bruckner, L.B., Korones, D.N., Karnauchow, T., Hardy, D.J., Gigliotti, F. High Incidence of Penicillin Resistance among Alpha-hemolytic Streptococci Isolated from the Blood of Children with Cancer.
12. Soh, S.W., Poh, C.L., Lin, R.V. Serotype Distribution and Antimicrobial Resistance of Streptococcus pneumoniae Isolates from Pediatric Patients in Singapore. Antimicrob Agents Chemother. 2000. 44(8) : 2193-6.
13. William, P.K. Cephalosporins in Patients with Penicillin Allergy.

- Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine. 2009.
14. Pichichero, M.E. Prescribing Cephalosporins to Penicillin-allergic Patients. North American Pharmacotherapy. 2005.
 15. Harr, T., French, L.E. Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010. 5:39.
 16. Letko, G.N., Papaliadis, D.N., Papaliadis, G.N. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. Annals Allergy Asthma Immunol. 2007. 94 : 419-436.
 17. Harsono, Ariyanto. Sindroma Steven-Johnson : Diagnosis dan Penatalaksanaan. Divisi Alergi-Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK Unair. Surabaya. 2006.
 18. Bastuji, Garin. SCORTEN: a Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. Invest C 36 tol. 2000 : 115-149.
 19. Lam, A., Randhawa, I., Klaustermeye, W. Cephalosporin Induced Toxic Epidermal Necrolysis and Subsequent Penicillin Drug Exanthem. Allergology International. 2008. 57 : 281-284.
 20. Iwan, P. Terapi Farmakolgi yang Rasional. Farmacia. Ed. Maret 2011. 10 : 61.
 21. Djuanda, A., Hamzah, M. Sindrom Stevens-Johnson. dalam Adhi Djuanda, Mochtar Hamzah and Siti Aisah. Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin edisi ke-5 cetakan ke-3. Jakarta : Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2008.
 22. Ho, H.H.F. Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Cheung Sha Wan Dermatological Clinic, Social Hygiene Service. Hongkong. 2008. 3 (10) : 18-20.
 23. Blume, J.E. Drug eruptions. [www. eMedicine-Drug Eruptions – Blume.2007.mht](http://www.eMedicine-Drug Eruptions – Blume.2007.mht). dikunjungi pada tanggal 9 Februari 2011.
 24. Thaha, M.A. Sindrom Stevens-Johnson dan Nekrolisis Epidermal Toksis. Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin FK UNSRI. 2009. 43 : 5.
 25. Yap, F.B.B., Wahiduzzaman. M., Pubalan, M. Stevens - Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). Egyptian Dermatology Online Journal. 2008. 4 : 1.
 26. Reaksi Hipersensitivitas. www.cerminduniakedokteran.com. dikunjungi pada tanggal 12 Maret 2011.
 27. Ghislain, P.D., Roujeau, J.C. Treatment if Severe Drug Reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity Syndrome. Dermatol Online Journal. 2006. 8(1) : 5.
 28. Syamsuhidajat, R., De Jong, W. Buku Ajar Ilmu Bedah. EGC. Jakarta. 2004.
 29. Davey, P. At a Glance Medicine. Erlangga . Jakarta. 2002 .
 30. Suhendro. Pemilihan Antibiotik dan Anti Jamur yang Tepat untuk hasil Maksimal. Ed. Maret 2011. 10 : 32.
 31. Reed SD, Laxminarayan R, Black DJ, Sullivan SD. Economic Issue and Antibiotic Resistance in the Community. The Annals of Pharmacotherapy 2002; 36: 148-154.
 32. World Health Organization. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. World Health Organization, 2001: 1–55.

33. Mycek, Mary J. Farmakologi : Ulasan Bergambar. Ed 2, alih bahasa Azwar Agoes. Widya Medika. Jakarta. 2001.
34. Lubis Sjuabih. Eritema Multiformis Mukosa Mulut akibat Larutan Penyegar yang mengandung Cinnamomum, Dentika Dental Journal. FKG-USU Medan. 2002. 7 : 110-113.
35. Greenberg, M.S., Glick, M. Ulcerative, Vesicular and Bullous Lesions. Burket's Oral Medicine Diahnosis and Treatment.10th ed. BC Decker Inc. Philadelphia. 2003 : 57-60.
36. Scully, C., Bagan, J. Oral Mucosal Diseases : Erythema Multiforme. British Jurnal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2007. 46 : 90-95
- 37.. Ganiswara G Sulistia. Farmakologi dan Terapi, ed.4, Bagian Farmakologi FKUI. Gaya Baru. Jakarta. 2001 : 170-71.
38. Darmstadt GL, Sidbury R.Steven Johnson Syndrome. In : Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) : Textbook of Pediatrics. 17th Ed Philadelphia, WB Saunders,2004. p : 2181-2184.
39. Sastroasmoro, S., Ismael, S. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Sagung Seto. Jakarta. 2002 : 75.
40. Dahlan, M.S. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Salemba Merdeka. Jakarta 2009 : 121-33.
41. Y. I. Ahmed, S. Azeem, O. Khan, T. H. Majid, D. Ahmed, A. Amin, A. Mahmood, K. Hameed. Stevens Johnson Syndrome in Pakistan: a Ten-Year Survey. Department of Medicine, The Aga Khan University Hospital, Karachi.
42. Lee, H.Y., Tay, L.K., Thirumoorthy, T., Pang, S.M. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. Singapore Med J. 2010. 51(10) : 767.
43. Hasan, R., Akhtar, N., Begum, M., Ali, M.E., Paul, H.K., Zakaria, Rashid, M.M. Cutaneous morphological patterns of adverse drug reactions: a study of 50 cases. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2010. 20: 206-211.
44. Jelvehgari, M. Azimi, H. Montazam, H. Prevalence of Cutaneous Drug Eruption in Hospitalized Patients: A Report from Sina Hospital of Tabriz. Iranian Journal of Dermatology. 2009.
45. Pudukadan, D. Thappa, D.M. Adverse cutaneous drug reactions: Clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India. Indian J Dermatol Venereol Leprol January-February. 2004. Vol 70 .
46. Lee A, Thomson J. Drug-induced skin. In: Adverse Drug Reactions, 2nd ed. Pharmaceutical Press. 2006. Access on: June 3, 2007. Available at: <http://drugsafety.adisonline.com/pt/re/drs/pdf>.
47. Purwanto Purwanto SL. Alergi Obat. In: Cermin Dunia Kedokteran. Volume 6. 1976. Accessed on: June 3, 2007.